

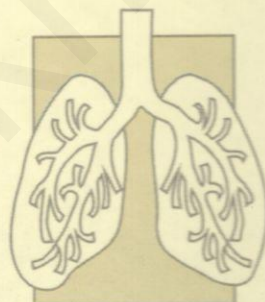
А.Н. Окоороков

РУКОВОДСТВО
ПО ЛЕЧЕНИЮ
ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

А.Н. Окоороков

РУКОВОДСТВО

ПО ЛЕЧЕНИЮ
ВНУТРЕННИХ
БОЛЕЗНЕЙ





MEDKNIGI

ALL ABOUT
MEDICINE IS
HERE

Уважаемые подписчики!

Книга публикуется в ознакомительных целях!

Запрещено публиковать на сторонних каналах, группах и сайтах!

Наш канал в телеграме **MEDKNIGI «Медицинские книги»**.

ССЫЛКА В ТЕЛЕГРАМЕ : **@medknigi**

Лечение пневмонии	1	1
Лечение бронхиальной астмы	91	2
Лечение острого бронхита	202	3
Лечение хронической обструктивной болезни легких	205	4
Лечение бронхоэктатической болезни	255	5
Лечение тромбоэмболии легочной артерии	258	6
Лечение хронической легочной гипертензии	280	7
Лечение плевритов	318	8
Лечение идиопатического фиброзирующего альвеолита	321	9
Лечение экзогенного аллергического альвеолита	328	10
Лечение токсического фиброзирующего альвеолита	330	11
Лечение лимфангиолейомиоматоза	332	12
Лечение гистиоцитоза Х легких	333	13
Лечение альвеолярного протеиноза легких	334	14
Лечение идиопатического легочного гемосидероза	335	15
Лечение муковисцидоза	336	16
Лечение саркоидоза легких	344	17
Лечение анафилактического шока	349	18
Приложения	354	A
Предметный указатель	357	

А. Н. Околоков

Руководство по лечению внутренних болезней

Том 1

Лечение болезней органов дыхания

*Издание третье,
переработанное и дополненное*

Москва

Медицинская литература

2008

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Автор, редакторы и издатели приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций и рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться. **Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных и технических средств.**

Окороков А. Н.

О-51 Руководство по лечению внутренних болезней: т. 1. Лечение болезней органов дыхания. — 3-е изд., перераб. и доп. / А. Н. Окороков. — М.: Мед. лит., 2008. — 384 с.: ил.

ISBN 978-5-89677-114-2

В первом томе третьего издания руководства по лечению болезней внутренних органов всесторонне излагается лечение болезней органов дыхания с учетом современных сведений, опубликованных в отечественной и зарубежной литературе.

Для терапевтов и врачей других специальностей.

УДК 616.1
ББК 54.1

Сайт издательства в Интернете: www.medlit.biz

ISBN 978-5-89677-114-2 (том 1)
ISBN 978-5-89677-115-9
ISBN 978-985-6332-17-6

© А. Н. Окороков, 2008
© изд. Б. И. Чернин,
изд. Ф. И. Плешков, 2008

Содержание

Глава 1

Лечение пневмонии	1
Лечебный режим	2
Организация лечения пневмонии на дому	4
Лечебное питание	5
Этиотропное лечение	5
Антибактериальные препараты для лечения острой пневмонии	7
Бета-лактамы антибиотиков	7
Группа пенициллинов	9
Группа цефалоспоринов	15
Группа монобактамов	19
Группа карбапенемов	19
Группа аминогликозидов	20
Группа тетрациклинов	23
Группа макролидов	24
Группа кетолидов	28
Группа левомицетина	29
Группа линкозамидов	29
Группа рифампицинов	30
Группа полимиксинов	31
Группа гликопептидов	31
Группа фузидиевой кислоты	32
Группа хинолонов	33
Группа оксазолидинонов	36
Группа хиноксолина	36
Группа нитроимидазолов	36
Комбинированное назначение антибактериальных препаратов	37
Антибактериальная терапия внегоспитальной пневмонии	37
Эмпирическая антибактериальная терапия внегоспитальной пневмонии (стартовая терапия)	38
Рациональная антибактериальная терапия внегоспитальной пневмонии с учетом установленной этиологии заболевания	41
Антибактериальная терапия пневмококковой пневмонии	41
Антибактериальная терапия пневмонии, вызванной гемофильной палочкой	43
Антибактериальная терапия пневмонии, вызванной микоплазмой, легионеллами, хламидиями	43
Антибактериальная терапия пневмонии, вызванной клебсиеллой	47
Антибактериальная терапия пневмонии, вызванной моракселлой	48
Антибактериальная терапия госпитальной пневмонии	48
Эмпирическая антибактериальная терапия госпитальной пневмонии	49
Антибактериальная терапия пневмонии, развившейся в отделении интенсивной терапии и реанимации	52
Антибактериальная терапия аспирационной пневмонии	54
Антибактериальная терапия пневмонии на фоне сахарного диабета или комы различной этиологии	54
Антибактериальная терапия пневмонии на фоне лейкопении и нейтропении	54
Рациональная антибактериальная терапия госпитальной пневмонии с учетом установленной этиологии заболевания	55
Антибактериальная терапия пневмонии, вызванной синегнойной палочкой	55
Антибактериальная терапия пневмонии, вызванной кишечной палочкой	56
Антибактериальная терапия пневмонии, вызванной <i>Enterobacter morganella</i> , <i>Serratia</i>	57
Антибактериальная терапия пневмонии, вызванной <i>Acinetobacter</i>	57

Антибактериальная терапия стафилококковой пневмонии	57
Антибактериальная терапия стрептококковой пневмонии	59
Лечение пневмонии, вызванной нейссериями, моракселлами	59
Лечение актиномикоза легких	59
Лечение аспергиллеза легких	59
Лечение кандидомикоза легких	60
Лечение цитомегаловирусной пневмонии	60
Лечение герпес-вирусной инфекции	60
Лечение пневмоцистной пневмонии	60
Патогенетическое лечение	61
Восстановление дренажной функции бронхов	61
Нормализация тонуса бронхиальной мускулатуры	62
Иммуномодулирующая терапия	62
Антиоксидантная терапия	65
Улучшение функции системы местной бронхопульмональной защиты	65
Борьба с интоксикацией	66
Симптоматическое лечение	66
Противокашлевые средства	66
Жаропонижающие и болеутоляющие средства, противовоспалительные препараты	67
Борьба с осложнениями острой пневмонии	68
Лечение сепсиса	68
Лечение инфекционно-токсического шока	73
Лечение острой дыхательной недостаточности	80
Лечение отека легких	83
Лечение ДВС-синдрома	84
Лечение абсцесса легких	84
Лечение эмпиемы плевры	85
Физиотерапия, ЛФК, дыхательная гимнастика	85
Ингаляционная терапия	85
Электрофорез	85
Электрическое поле УВЧ	85
Индуктотермия	85
Сверхвысокочастотное электромагнитное поле (СВЧ-терапия)	86
Аппликации парафина, озокерита, грязи, иглорефлексотерапия	86
Лечебная физическая культура	86
Массаж грудной клетки	87
Санаторно-курортное лечение и реабилитация	87
Диспансеризация	87
Профилактика пневмонии путем вакцинации	88
Лечение затяжной пневмонии	89
Глава 2	
Лечение бронхиальной астмы	91
Классификация	92
Этиологическая классификация бронхиальной астмы	92
Классификация по степени тяжести	93
Цели лечения	95
Лечение аллергической (атопической) бронхиальной астмы	96
Устранение воздействия факторов риска обострения бронхиальной астмы или персистирования ее симптомов	97
Этиологическое лечение	98
Специфическая гипосенсибилизация	101
Неспецифическая десенсибилизация	102
Иммуномодулирующая терапия	103
Применение небулайзеров	106
Базисная терапия бронхиальной астмы	108

Противовоспалительные средства	108
Ингаляционные глюкокортикоиды	108
Системная глюкокортикоидная терапия	117
Стабилизаторы клеточных мембран	121
Антилейкотриеновые препараты	123
Длительно действующие бронходилататоры	125
β_2 -Адреностимуляторы	125
Комбинированные препараты	128
Длительно действующие метилксантины	130
Длительно действующие М-холинолитики	134
Методика проведения медикаментозной терапии, направленной на удлинение ремиссии и достижение контроля за течением бронхиальной астмы	135
Лекарственные средства для купирования приступа бронхиальной астмы	143
Селективные β_2 -адреностимуляторы быстрого, короткого действия	143
β_1 , β_2 , α -Адреностимуляторы	148
М-холинолитики быстрого, короткого действия	150
Системные глюкокортикоидные препараты	151
Парентеральные препараты теофиллинов короткого действия	152
Лечебная тактика при обострении бронхиальной астмы	153
Степени тяжести обострения бронхиальной астмы	153
Лечение обострения бронхиальной астмы	153
Лечение астматического статуса	164
Натуротерапия и физиотерапия бронхиальной астмы	172
Санаторно-курортное лечение бронхиальной астмы	191
Особенности лечения некоторых клинко-патогенетических форм бронхиальной астмы	191
Особенности лечения инфекционно-зависимой формы бронхиальной астмы	191
Особенности лечения глюкокортикозависимого варианта бронхиальной астмы	192
Особенности лечения дизовариального варианта бронхиальной астмы	193
Особенности лечения аутоиммунного варианта бронхиальной астмы	193
Особенности лечения нервно-психического варианта бронхиальной астмы	194
Особенности лечения астмы физического усилия	194
Особенности лечения аспириновой астмы	196
Особенности лечения холинергической (ваготонической) бронхиальной астмы	197
Особенности лечения пищевой бронхиальной астмы	198
Особенности лечения ночной бронхиальной астмы	198
Беременность и бронхиальная астма	200
Оценка контроля бронхиальной астмы	200
Диспансерное наблюдение	200
Глава 3	
Лечение острого бронхита	202
Режим, диета	202
Физиотерапевтическое лечение	202
Медикаментозное лечение	203
Глава 4	
Лечение хронической обструктивной болезни легких	205
Определение	205
Классификация	206
Основные цели и направления лечения ХОБЛ	207
Снижение влияния факторов риска развития ХОБЛ	208
Образовательные программы	209
Лечение ХОБЛ при стабильном течении заболевания	210
Бронходилатирующие средства	211
Антихолинергические бронходилататоры	212
β_2 -Адреностимуляторы	214
Комбинированные ингаляционные бронхорасширяющие средства	216

Теofilлины длительного действия	217
Тактика назначения бронходилатирующих препаратов при ХОБЛ	217
Глюкокортикоиды	218
Вакцины	220
Отхаркивающие средства, фитотерапия	220
Средства, стимулирующие отхаркивание	221
Муколитические препараты	224
Мукорегуляторы	225
Регидрататоры слизистого секрета	226
Итоговые рекомендации по применению отхаркивающих средств	226
Иммуномодулирующие средства, улучшение функции местной бронхопальмональной защиты	227
Лечение эреспалом	229
Кислородотерапия	230
Длительная домашняя вентиляция легких	231
Стимуляторы дыхания	232
Хирургическое лечение	233
Реабилитационные мероприятия	233
Лечебная физкультура	234
Коррекция нутритивного статуса	234
Физиотерапия	235
Санаторно-курортное лечение	235
Диспансерное наблюдение	236
Лечение легочной гипертензии при ХОБЛ	236
Комплексная терапия на разных стадиях ХОБЛ	237
Лечение ХОБЛ на стадии обострения	240
Определение степени тяжести обострения ХОБЛ	242
Показания к госпитализации	242
Показания к госпитализации в отделение интенсивной терапии и реанимации	243
Программа лечения больных с обострением ХОБЛ	244
Бронходилататоры	244
Глюкокортикоиды	246
Антибактериальная терапия	246
Оксигенотерапия	251
Неинвазивная вентиляция легких	252
ИВЛ	252
Протоколы лечения больных с обострением ХОБЛ	253
Глава 5	255
Лечение бронхоэктатической болезни	255
Антибактериальная и противовоспалительная терапия	255
Санация бронхиального дерева, выведение гнойного бронхиального содержимого и мокроты	256
Дезинтоксикационная терапия	256
Иммуномодулирующая терапия, нормализация общей и легочной реактивности	256
Санация верхних дыхательных путей	256
ЛФК, массаж, дыхательная гимнастика, физиотерапия, санаторно-курортное лечение	256
Хирургическое лечение	257
Диспансеризация	257
Глава 6	258
Лечение тромбоэмболии легочной артерии	258
Неотложная помощь на догоспитальном этапе	258
Обезболивание	258
Введение гепарина внутривенно	258
Купирование гипоксемии	259
Уменьшение легочной гипертензии	259
Купирование коллапса	259

Экстренная помощь при развитии опасных для жизни синдромов	260
Оказание стационарной помощи	260
Тромболитическая терапия	260
Гепаринотерапия	266
Лечение непрямыми антикоагулянтами	269
Купирование боли и коллапса	275
Снижение давления в малом круге кровообращения	275
Длительная кислородная терапия	275
Антибиотикотерапия	275
Хирургическое лечение	275
Профилактика	276
Профилактика ТЭЛА у хирургических больных	276
Первичная профилактика ТЭЛА при заболеваниях внутренних органов	277
Глава 7	
Лечение хронической легочной гипертензии	280
Лечебная программа	284
Общие мероприятия	284
Кислородная терапия	286
Применение периферических вазодилататоров	287
Лечение антагонистами кальция	287
Лечение простаглиндином и его синтетическими аналогами	290
Лечение антагонистами рецепторов эндотелина-1	292
Лечение ингибиторами фосфодиэстеразы типа 5	294
Лечение оксидом азота и аргинином	296
Лечение нитратами пролонгированного действия	296
Комбинированная вазодилатирующая терапия	297
Лечение диуретиками	297
Лечение сердечными гликозидами и инотропными средствами	298
Лечение пероральными антикоагулянтами	298
Хирургическое лечение	299
Алгоритм лечения больных с легочной артериальной гипертензией	299
Особенности лечения отдельных форм легочной артериальной гипертензии	302
Особенности лечения идиопатической легочной артериальной гипертензии	302
Особенности лечения легочной артериальной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких	305
Особенности лечения легочной артериальной гипертензии, возникающей при поражении левых отделов сердца	311
Особенности лечения легочной артериальной гипертензии при врожденных пороках сердца	313
Особенности лечения легочной артериальной гипертензии при синдроме сонных апноэ	314
Особенности лечения порто-пульмональной артериальной гипертензии	314
Особенности лечения легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани	315
Особенности лечения легочной артериальной гипертензии при вено-окклюзионной болезни легких и гемангиоматозе легочных капилляров	316
Особенности лечения легочной артериальной гипертензии у ВИЧ-инфицированных больных	316
Диспансерное наблюдение больных с легочной гипертензией	316
Глава 8	
Лечение плевритов	318
Этиологическое лечение	318
Применение противовоспалительных и противокашлевых средств	319
Эвакуация экссудата	319
Повышение общей реактивности организма и иммуномодулирующая терапия	319
Дезинтоксикация и коррекция нарушений белкового обмена	319
Физиотерапия, ЛФК, массаж	320

Глава 9	
Лечение идиопатического фиброзирующего альвеолита	321
Немедикаментозное лечение и реабилитационные мероприятия	322
Медикаментозная терапия	323
Трансплантация легких	326
Диспансерное наблюдение	326
Прогноз	327
Глава 10	
Лечение экзогенного аллергического альвеолита	328
Глюкокортикоиды	328
Цитостатики	328
Прогноз	329
Глава 11	
Лечение токсического фиброзирующего альвеолита	330
Глава 12	332
Лечение лимфангиолейомиоматоза	332
Глава 13	
Лечение гистиоцитоза Х легких	333
Глава 14	
Лечение альвеолярного протеиноза легких	334
Глава 15	
Лечение идиопатического легочного гемосидероза	335
Глава 16	
Лечение муковисцидоза	336
Лечебная программа	336
Немедикаментозное дренирование бронхиального дерева и лечебная физкультура	337
Диетотерапия и коррекция нутритивного статуса	337
Муколитическая терапия	337
Антибактериальная терапия	338
Заместительная терапия недостаточности внешнесекреторной функции поджелудочной железы	339
Поливитаминоterapia	341
Лечение осложнений муковисцидоза	341
Прогноз	343
Глава 17	
Лечение саркоидоза легких	344
Стадии саркоидоза	344
Медикаментозное лечение	345
Глюкокортикоидная терапия	345
Лечение цитостатиком метотрексатом	346
Лечение цитостатиком азатиоприном	346
Экстракорпоральные методы лечения	347
Физиотерапевтические методы лечения	347
Трансплантация легких	347
Диспансерное наблюдение	347
Прогноз	348
Глава 18	
Лечение анафилактического шока	349
Этиология анафилактического шока	349
Патогенез анафилактического шока	349
Основные клинические проявления анафилактического шока	349
Этапы лечения анафилактического шока	350

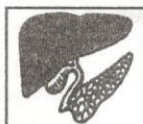
Этап первичной (немедленной) терапии	350
Введение адреналина	350
Обеспечение проходимости дыхательных путей	351
Восполнение объема циркулирующей крови	351
Применение вазопрессорных аминов	351
Проведение реанимационных мероприятий	351
Этап последующей терапии (вторичных терапевтических мероприятий)	352
Применение антигистаминных средств	352
Применение глюкокортикоидных препаратов	352
Купирование бронхоспазма	352
Продолжительные вдыхания кислорода	352
Восполнение объема циркулирующей крови	352
Применение натрия гидрокарбоната	353
Поддержание нормальной проходимости дыхательных путей	353
Применение пенициллиназы	353
Наблюдение и профилактические мероприятия	353
А. Приложения	354
Предметный указатель	357

А.Н.Окороков

ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНЕЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

Руководство в 10 томах

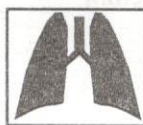
**4596 страниц надежной, современной, исчерпывающей информации
для терапевтов и врачей других специальностей...**



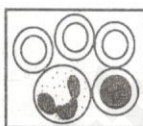
Том 1
Болезни органов пищеварения



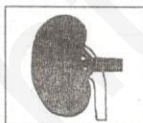
Том 2
Ревматические болезни и системные
заболевания соединительной ткани
Эндокринные заболевания



Том 3
Болезни органов дыхания



Том 4
Болезни системы крови



Том 5
Болезни системы крови
Болезни почек

Т. 6–10. Болезни сердца и сосудов

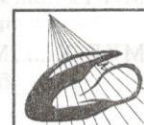
Том 6
Атеросклероз
Ишемическая болезнь сердца



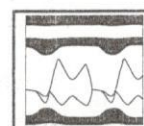
Том 7
Артериальная гипертензия
Артериальная гипотензия
Синкопальные состояния
Нейро-циркуляторная дистония



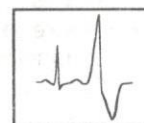
Том 8
Болезни миокарда
Сердечная недостаточность



Том 9
Болезни перикарда
Болезни эндокарда
Приобретенные пороки сердца



Том 10
Врожденные пороки сердца у взрослых
Нарушения сердечного ритма
и проводимости
Опухоли сердца
Метаболический синдром



Список сокращений

FiO ₂	фракция кислорода во вдыхаемой смеси	МНО	международное нормализованное отношение
PORT	Pneumonia Outcomes Research Team	НЛБ	недельная лабильность бронхов
PSI	Pneumonia Severity Index	НЛР	нежелательные лекарственные реакции
SaO ₂	насыщение артериальной крови кислородом	НПВС	нестероидные противовоспалительные средства
VO ₂	потребление кислорода организмом	ОДН	острая дыхательная недостаточность
АД	артериальное давление	ОИТ	отделение интенсивной терапии
АУФОК	аутотрансфузия ультрафиолетом облученной крови	ОПСС	общее периферическое сопротивление сосудов
БА	бронхиальная астма	ОРДС	острый респираторный дистресс-синдром
БАТ	биологически активные точки	ОРЗ	острое респираторное заболевание
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека	ОФВ ₁	объем форсированного выдоха в литрах за первую секунду
ВЛГД	волевая ликвидация глубокого дыхания	ПИ	порошковый ингалятор
ВОЗ	Всемирная Организация здравоохранения	ПСВ	пиковая скорость выдоха
ГКС	глюкокортикостероиды	РАСХИ	Российская Ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям
ДАИ	дозированные аэрозольные ингаляторы	РНК	рибонуклеиновая кислота
ДВС	диссеминированное внутрисосудистое свертывание	СВ	сердечный выброс
ДДМП	дыхание через дозируемое мертвое пространство	СВЧ	сверхвысокие частоты
ДЗЛА	давление заклинивания легочной артерии	СИ	сердечный индекс
ДКВ	диатермия коротковолновая	СЛБ	суточная лабильность бронхов
ДМВ	дециметровые волны	СМВ	сантиметровые волны
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота	СОЭ	скорость оседания эритроцитов
ДПИ	сухие дозированные ингаляторы с сухим порошком	СПБ	среднесуточная проходимость бронхов
ЖЕЛ	жизненная емкость легких	ССС	сердечно-сосудистая система
ИБС	ишемическая болезнь сердца	СШ	септический шок
ИВЛ	искусственная вентиляция легких	ТО ₂	транспорт кислорода
ИГКС	ингаляционные глюкокортикостероиды	УВЧ	ультравысокие частоты
ИМАЗ	интенсивный массаж асимметричных зон	УФО	ультрафиолетовое облучение
ЛФК	лечебная физическая культура	ФАТ	фактор, активизирующий тромбоциты
МИЧТ	международный индекс чувствительности тромбопластина	ХЛС	хроническое легочное сердце
МКБ-Х	Международная классификация болезней 10-го пересмотра	ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
		ЦВД	центральное венозное давление
		ЦНС	центральная нервная система
		ЧСС	частота сердечных сокращений
		ЭКГ	электрокардиограмма

Предисловие к третьему изданию

Дорогие читатели!

Успешная врачебная деятельность предполагает правильную диагностику заболевания и его эффективное лечение с учетом последних достижений современной медицины.

Со времени выхода в свет предыдущего четвертого издания руководства по лечению заболеваний внутренних органов прошел достаточно долгий срок, за который произошли значительные изменения в учении об этиологии и патогенезе ряда заболеваний внутренних органов, что, разумеется, привело к изменению представлений и о методах их лечения.

Все это потребовало значительного изменения содержания руководства.

При написании руководства автор использовал собственный многолетний опыт врачебной и научно-педагогической деятельности, а также проанализировал результаты научных исследований ведущих отечественных и зарубежных терапевтических школ.

В частности, глава по лечению пневмонии существенно переработана с учетом появившихся в распоряжении врача новых высокоэффективных антибактериальных препаратов, а также в соответствии с последними рекомендациями по диагностике и лечению внебольничной пневмонии у взрослых американского общества инфекционистов и Российского респираторного общества (2003, 2006).

В главе по лечению бронхиальной астмы отражены международные рекомендации «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» (GINA-2005), а также ее последние модификации (GINA-2006).

Изложение материала в главе по лечению хронической обструктивной болезни легких строится в соответствии с международной программой «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» (GOLD, пересмотр 2006 г.) и клиническими рекомендациями Российского респираторного общества (2007).

Все другие главы первого тома руководства также существенно переработаны с добавлением большого объема современного материала.

В предлагаемом Вашему вниманию новом издании многотомного руководства представлены современные, патогенетически обоснованные медикаментозные и немедикаментозные методы лечения заболеваний внутренних органов, при этом основное внимание уделено методам лечения, изученным с позиций доказательной медицины.

В начале каждой главы приводится определение заболевания, затем лечебная программа и далее обстоятельно излагаются все ее направления.

При изложении медикаментозного лечения обсуждаются механизм действия лекарственных препаратов, побочные эффекты, показания и противопоказания к их назначению. Большое внимание уделено немедикаментозным методам лечения (режим, лечебное питание, физиотерапевтическое лечение, лечебная физкультура и др.), а также диспансерному наблюдению при заболеваниях внутренних органов.

Автор старался излагать материал в доступной форме, адаптированной к практической работе врача-терапевта.

Многотомное руководство по лечению заболеваний внутренних органов предназначено для терапевтов, врачей других специальностей, студентов старших курсов медицинских университетов, стажеров, клинических ординаторов, слушателей факультетов повышения квалификации врачей.

В первом томе излагается современное лечение заболеваний органов дыхания, в последующих томах — лечение заболеваний органов пищеварения, эндокринной системы, ревматических заболеваний и системных болезней соединительной ткани, сердечно-сосудистых и гематологических заболеваний.

Автор надеется, что руководство принесет пользу врачам в их нелегкой, но благородной работе.

Все критические замечания и пожелания будут приняты с благодарностью.

С пожеланием крепкого здоровья и успехов.

Профессор А. Н. Окроков
г. Витебск

Лечебный режим	2
Лечебное питание	5
Этиотропное лечение	5
Патогенетическое лечение	61
Борьба с интоксикацией	66
Симптоматическое лечение	66
Борьба с осложнениями острой пневмонии	68
Физиотерапия, АФК, дыхательная гимнастика	85
Санаторно-курортное лечение и реабилитация	87
Диспансеризация	87
Профилактика пневмоний путем вакцинации	88
Лечение затяжной пневмонии	89

Пневмонии — группа различных по этиологии, патогенезу и морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с внутриальвеолярной экссудацией, выявляемым при физикальном и рентгенологическом исследованиях, а также выраженными в различной степени лихорадочной реакцией и интоксикацией (А. И. Синопальников, 2005).

Для правильной организации лечебных мероприятий при пневмонии большое значение имеет ее рациональная классификация.

В МКБ-Х (Международной классификации болезней 10-го пересмотра, 1992 г.) приводится этиологическая классификация, то есть пневмонии классифицируются в зависимости от вида возбудителя, вызывающего пневмонию. Такой подход, разумеется, оправдан, потому что предполагает проведение целенаправленного этиологического лечения. Однако точная этиологическая диагностика пневмонии затруднительна, занимает продолжительное время и не всегда возможна в связи с недостаточной оснащенностью бактериологических лабораторий и отсутствием в ряде случаев необходимых реактивов, а также отсутствием у 30 % больных продуктивного кашля и, следовательно, невозможностью получить мокроту для бактериоскопического и бактериологического контроля.

В настоящее время наибольшей популярностью пользуется классификация пневмоний,

основанная на рекомендациях Европейского респираторного общества и Американского торакального общества (1995), учитывающая условия развития пневмонии, состояние иммунной системы и особенности инфицирования легочной ткани. В соответствии с этой классификацией выделяют следующие клинические формы (варианты) пневмонии: внегоспитальная (развивается вне лечебного учреждения); госпитальная (развивается во время пребывания в больничном учреждении); «атипичная» пневмония и пневмония у лиц с тяжелыми дефектами иммунитета. Классификация имеет огромное практическое значение, так как при каждой указанной форме существует спектр наиболее частых возбудителей, вызывающих заболевание, что важно учитывать при антибактериальной терапии. Однако классификация должна также отражать и такие важные разделы, как степень тяжести пневмонии, ее локализацию, протяженность и осложнения.

С учетом всего вышеизложенного целесообразно классифицировать пневмонии следующим образом (табл. 1.1).

Таблица 1.1. Классификация пневмоний

1. Этиологические варианты пневмоний: бактериальные, микоплазменные, вирусные и прочие (с указанием вида возбудителя)
2. Клинико-эпидемиологические варианты пневмоний (в зависимости от условий возникновения):
 - 2.1. Внегоспитальная пневмония
 - 2.2. Госпитальная пневмония
 - 2.3. Аспирационная пневмония
 - 2.4. Атипичные пневмонии¹
 - 2.5. Пневмонии на фоне нейтропении.
 - 2.6. Пневмонии у лиц с иммунодефицитными состояниями
3. Локализация и протяженность пневмонии
4. Степень тяжести пневмонии
5. Осложнения (легочные и внелегочные)
6. Фаза заболевания (разгар, разрешение, реконвалесценция, затяжное течение)

¹ **Примечание:** атипичные пневмонии вызываются внутриклеточными патогенами (легионеллами, хламидиями, микоплазмами).

Основные направления лечебной программы при пневмонии:

1. Лечебный режим.
2. Лечебное питание.
3. Этиотропное лечение.
4. Патогенетическое лечение: восстановление дренажной функции бронхов, улучшение функции системы местной бронхопульмональной защиты, иммуномодулирующая терапия, применение антиоксидантных средств.
5. Борьба с интоксикацией.
6. Симптоматическое лечение.
7. Борьба с осложнениями острой пневмонии.
8. Физиотерапия, ЛФК, массаж, дыхательная гимнастика.
9. Санаторно-курортное лечение, реабилитация и диспансеризация больных.

Лечебный режим

В настоящее время принято считать, что значительное количество взрослых больных с внебольничной пневмонией (разумеется, при легком, неосложненном течении) может лечиться амбулаторно или в условиях дневного стационара лечебного учреждения. Однако, наряду с этим возможно и такое течение пневмонии, когда больной нуждается в госпитализации в терапевтическое или специализированное пульмонологическое отделение, или даже в отделение интенсивной терапии. Врач должен тщательно оценить общее состояние больного, степень тяжести пневмонии, риск развития осложнений, риск смерти, психосоциальный статус больного и вовремя принять решение о госпитализации больного.

В Российских клинических рекомендациях «Внебольничная пневмония у взрослых» (А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников, Л. С. Страчунский, Р. С. Козлов, С. А. Рачина, С. В. Яковлев, 2006) приводятся следующие показания к госпитализации больных с внебольничной пневмонией:

- данные физикального исследования больного: нарушение сознания; одышка (число дыханий ≥ 30 в 1 мин); артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление ≤ 60 мм рт. ст.), частота сокращений сердца ≥ 125 в 1 мин, t° тела $< 35,5$ или $\geq 40^\circ\text{C}$;
- лабораторные данные: количество лейкоцитов периферической крови $< 4,0 \times 10^9/\text{л}$ или $> 25,0 \times 10^9/\text{л}$; $\text{SaO}_2 < 92\%$ (по данным пульсоксиметрии); $\text{PaO}_2 < 60$ мм рт. ст. и/или $\text{PaCO}_2 > 50$ мм рт. ст. при дыхании ком-

натным воздухом; креатинин сыворотки крови $> 176,7$ мкмоль/л или азот мочевины $> 7,0$ ммоль/л (азот мочевины = мочевины, ммоль/л: 2,14); гематокрит $< 30\%$ или $\text{Hb} < 90$ г/л;

- рентгенологические данные: пневмоническая инфильтрация, локализуемая более чем в одной доле; наличие полости (полостей) распада; плевральный выпот; быстрое прогрессирование очагово-инфильтративных изменений в легких (увеличение размеров инфильтрации $> 50\%$ в течение ближайших 2 суток);
- внелегочные очаги инфекции (менингит, септический артрит и др.);
- сепсис или полиорганная недостаточность, проявляющаяся метаболическим ацидозом ($\text{pH} < 7,35$), коагулопатией.
- невозможность адекватного ухода и выполнения врачебных предписаний в домашних условиях

Выделены также группы больных, стационарное лечение для которых является предпочтительным:

- возраст старше 60 лет;
- наличие сопутствующих заболеваний (хронический бронхит/ХОБЛ, бронхоэктазы, злокачественные новообразования, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, хронический алкоголизм, наркомания, выраженный дефицит массы тела, цереброваскулярные заболевания);
- неэффективность стартовой антибактериальной терапии;
- желание пациента и/или членов его семьи.

Резюмируя, можно сказать, что в стационаре лечатся преимущественно больные со среднетяжелой и тяжелой пневмонией, больные пожилого возраста, лица, страдающие сопутствующими заболеваниями, а также пациенты, нуждающиеся в госпитализации по социальным показаниям.

В Российских клинических рекомендациях «Внебольничная пневмония у взрослых» (2006) приводятся также критерии тяжелого течения внебольничной пневмонии, требующие госпитализации в отделение интенсивной терапии:

- одышка (число дыханий ≥ 30 в 1 мин);
- систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст.;
- двусторонняя или многодолевая пневмоническая инфильтрация;
- быстрое прогрессирование очагово-инфильтративных изменений в легких;

- септический шок или необходимость введения вазопрессоров > 4 ч;
- острая почечная недостаточность.

При наличии любого из перечисленных признаков больного следует немедленно госпитализировать в отделение интенсивной терапии.

В Рекомендациях Американского общества инфекционистов «Диагностика и лечение внебольничной пневмонии» (2003) также подчеркивается, что решение о госпитализации — это одно из самых важных в лечении внебольничной пневмонии. Решение о госпитализации предлагается принимать в три этапа: 1) выявить сопутствующие заболевания, из-за которых оставлять больного дома опасно; 2) определить группу риска по системе PORT (Pneumonia Outcomes Research Team), больных из I, II, III групп риска рекомендуется лечить амбулаторно; 3) оценить общее состояние больного и факторы, из-за которых лечение на дому нежелательно.

Критерии определения группы риска возможного летального исхода при внегоспитальной пневмонии представлены в табл. 1.2.

Оценка состояния больного по системе PORT или по шкале PSI (Pneumonia Severity Index — индекс тяжести пневмонии) позволяет отнести больного к одному из 5 классов (групп) риска.

I класс — к I классу риска относят больных, соответствующих следующим критериям: возраст < 50 лет, нет сопутствующих заболеваний (печеночной, сердечной, почечной недостаточности, злокачественных новообразований, цереброваскулярных заболеваний), нормальные или незначительно повышенные основные физиологические показатели, отсутствие нарушений сознания.

II-V классы риска составляют пациенты, не соответствующие I классу и набравшие определенную сумму баллов по системе PORT.

II класс — сумма баллов 70 и менее,

III класс — сумма баллов 71–90,

IV класс — сумма баллов 91–130,

V класс — сумма баллов > 130.

Fine и соавт. (1997) приводят следующие данные о летальности при различных классах риска и месте лечения (табл. 1.3).

Как видно из таблицы 3, больные, которых можно отнести к I или II классу риска, имеют минимальную вероятность летального исхода и, конечно, могут лечиться амбулаторно. Больные, относящиеся к III классу риска, могут нуждаться в непродолжительном стационарном лечении, но большей частью лечатся амбулаторно. Пациенты, которые относятся к IV и V классам риска, имеют высокий риск неблагоприятного исхода и должны лечиться в стационаре.

Значительно проще использовать шкалу *CRB-65*, предложенную Lim и соавт. (2003), для принятия решения о выборе места лечения больного пневмонией. Необходимо констатировать наличие следующих симптомов и признаков:

Таблица 1.2. Определение группы риска возможного летального исхода при пневмонии (система PORT — Pneumonia Outcomes Research Team)

Признак	Баллы
Возраст:	
мужчины	Годы
женщины	Годы — 10
Проживание в доме престарелых	10
Сопутствующие заболевания:	
онкологические болезни	30
заболевания печени	20
сердечная недостаточность	10
сердечно-сосудистые заболевания	10
цереброваскулярные заболевания	10
заболевания почек	10
Физикальные данные:	
нарушение сознания	20
частота дыхания ≥ 30 в 1 мин	20
систолическое АД < 90 мм рт. ст.	20
температура тела < 35° или $\geq 40^\circ\text{C}$	10
частота сокращений сердца ≥ 125 в 1 мин	10
плевральный выпот	10
Лабораторные данные:	
pH артериальной крови < 7,35	30
азот мочевины > 10,7 ммоль/л	20
натрий < 130 ммоль/л	20
глюкоза плазмы > 13,9 ммоль/л	10
гематокрит < 30 %	10
PaO_2 < 60 мм рт. ст.	10

Примечания:

онкологические болезни — учитываются злокачественные опухоли с «активным» течением или диагностированные в течение последнего года, исключая рак кожи;

заболевания печени — учитываются цирроз печени и хронический активный гепатит, диагностированные клинически и/или гистологически;

сердечная недостаточность — учитываются случаи хронической сердечной недостаточности вследствие систолической и диастолической дисфункции левого желудочка, документированные данными анамнеза, физического, рентгенологического, эхокардиографического обследования;

заболевания почек — учитываются хронические заболевания почек или повышение концентрации в крови креатинина, азота мочевины;

цереброваскулярные заболевания — учитываются случаи актуального инсульта, транзиторной ишемической атаки или документированные с помощью компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии головного мозга остаточные явления после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения.

ния мокроты, общего анализа крови. Назначается повторная рентгеноскопия (если необходимо, рентгенография) легких.

Четвертый визит врача является заключительным (при благоприятном течении заболевания). Врач оценивает клинически эффект лечения, производит заключительную оценку общего анализа крови, мокроты, рентгенологического исследования легких и принимает решение о выписке больного на работу.

Лечебное питание

В остром лихорадочном периоде болезни при отсутствии симптомов сердечной недостаточности следует рекомендовать больному употреблять около 2,5–3 л жидкости: минеральную воду или кипяченую воду с соком лимона, клюквенный морс, фруктовые соки, витаминные настои (настой шиповника и др.). В первые дни диета состоит из разнообразных, легко усваивающихся продуктов, компотов, фруктов.

В дальнейшем назначается диета, обеспечивающая достаточное количество белков, жиров, углеводов, витаминов, т. е. столы № 10 или № 15. Полезны куриные бульоны. Курение и алкоголь запрещаются.

Этиотропное лечение

Основой лечения пневмонии является назначение антибактериальных средств (этиологическое лечение).

При проведении этиологической терапии необходимо соблюдать следующие **правила**.

1. Лечение должно назначаться как можно раньше, до выделения и идентификации возбудителя, не позже 4-х часов после постановки диагноза пневмонии.
2. До начала антибактериальной терапии необходимо отправить мокроту больных на бактериологическое исследование (бактериоскопия мазков мокроты, окрашенных по Граму, посев мокроты на селективные микробиологические среды).
3. Первоначальный выбор препарата производится эмпирически, при этом учитываются особенности возникновения пневмонии (госпитальная, внегоспитальная, аспирационная и т. д. — см. классификацию), вид флоры, чаще всего вызывающей ту или иную форму пневмонии, возраст пациента, степень тяжести пневмонии, сопутствующие заболевания (подробнее о первоначальном выборе антибактериального препарата см. далее).

4. Оценка первоначальной эмпирической антибактериальной терапии производится через 48–72 часа от ее начала. Критериями эффективности антибактериальной терапии являются: снижение температуры тела, уменьшение интоксикации, улучшение общего состояния, положительная динамика аускультативных и рентгенологических данных, лейкоцитарной формулы и СОЭ, уменьшение количества гноя в мокроте. Если эффект лечения оценивается как положительный, оно продолжается, при отсутствии эффекта в указанные сроки необходимо заменить антибактериальный препарат; при тяжелом течении пневмонии антибактериальные препараты, как правило, комбинируют.

5. Необходимо соблюдать оптимальные сроки лечения антибактериальными средствами. Принято считать, что при нетяжелой внегоспитальной пневмонии антибактериальную терапию следует продолжать до стойкой нормализации температуры (т. е. до снижения ее до нормальной величины) и еще в течение 3–4 дней после этого. В среднем у большинства больных с неосложненной пневмонией длительность антибактериальной терапии составляет 7–10 дней. Такова же ее продолжительность у пациентов с неосложненной пневмонией с нормальной температурой тела (такой вариант течения пневмонии возможен у лиц со сниженной реактивностью, а также у ослабленных пациентов, перенесших ранее какое-либо тяжелое заболевание, и у пожилых и стариков). Однако существует ряд ситуаций, когда антибактериальное лечение приходится проводить дольше.

Л. С. Страчунский (2002) рекомендует следующие сроки длительности антибактериальной терапии при внегоспитальной пневмонии (табл. 1.4).

В клинических рекомендациях «Внебольничная пневмония у взрослых» Российского респираторного общества (2006) указывается, что «в случае наличия клинических и/или эпидемиологических данных о микоплазменной или хламидийной этиологии внебольничной пневмонии продолжительность терапии должна составлять 14 дней, а при легионеллезной пневмонии — 21 день».

6. Использовать с учетом клинического состояния больного и данных рентгенологического исследования легких двухступенчатую антибактериальную терапию, которая предусматривает переход с парентерального пути введения препарата на прием его внутрь при улучшении состояния больного. При этом

Таблица 1.4. Длительность антибактериальной терапии внегоспитальной пневмонии с учетом места лечения, тяжести состояния и этиологии

Группы больных пневмонией	Длительность течения, дни
Амбулаторные больные, нетяжелое течение пневмонии, этиология неизвестна	7
Госпитализированные пациенты, нетяжелое течение пневмонии, этиология неизвестна	7
Госпитализированные пациенты, тяжелое течение, этиология неизвестна	10
Внегоспитальная пневмония, вызванная <i>Str. pneumoniae</i>	7
Внегоспитальная пневмония, вызванная <i>Legionella pneumoniae</i>	14–21
Внегоспитальная пневмония, вызванная <i>Staph. aureus</i>	14–21
Внегоспитальная пневмония, вызванная грамотрицательными энтеробактериями	14–21
Внегоспитальная пневмония, вызванная атипичными возбудителями	14–21

предпочтение следует отдавать таким эффективным антибиотикам, которые выпускаются в формах для парентерального применения и для приема внутрь. Двухступенчатая (двухэтапная) схема лечения при условии ее эффективности менее обременительна и дешевле для пациента.

В клинических рекомендациях «Внебольничная пневмония у взрослых» (А. Г. Чучалин и соавт., 2006) предлагается использовать следующие критерии перехода с парентерального введения антибактериального препарата на прием его внутрь:

- температура тела $< 37,5^{\circ}\text{C}$ при двух последовательных измерениях с интервалом 8 часов;
- уменьшение одышки;
- отсутствие нарушения сознания;
- положительная динамика других симптомов заболевания;
- отсутствие нарушений гастроинтестинальной абсорбции;
- согласие (настроенность) пациента на пероральное лечение.

Как правило, при благоприятном течении пневмонии переход к пероральному этапу лечения возможен через 2–3 дня после начала лечения.

При отсутствии пероральной формы антибиотика, применявшегося парентерально, возможна его замена близким по антимикробному спектру препаратом, выпускаемым в форме для приема внутрь и обладающем высокой биодоступностью.

Согласно Quintiliani и соавт. (1987), выделяют 3 стадии течения инфекционного воспалительного процесса у пациентов, находящихся на стационарном лечении. I стадия продолжается 2–3 дня, при этом возможна нестабильность клинической картины, возбудитель еще неизвестен и, следовательно, лечение проводится эмпирически пре-

паратами широкого спектра действия. Для II стадии характерны стабилизация или улучшение состояния больного, установление возбудителя заболевания и его чувствительности к антибиотикам. III стадия наступает приблизительно через 7 дней от начала заболевания, обычно речь идет уже о выздоровлении, антибактериальная терапия завершается.

Вышеизложенные критерии перехода от парентерального применения антибактериальных препаратов к приему внутрь соответствуют II стадии по Quintiliani.

7. Следует своевременно решить вопрос о необходимости отмены антибактериальных препаратов, для этого следует пользоваться следующими критериями достаточности антибактериальной терапии:

- температура тела $< 37,5^{\circ}\text{C}$,
- отсутствие интоксикации,
- отсутствие дыхательной недостаточности (частота дыхания менее 20 в 1 мин),
- отсутствие гнойной мокроты;
- количество лейкоцитов в крови $< 10 \times 10^9/\text{л}$, количество нейтрофилов $< 80\%$, юных форм $< 6\%$,
- отсутствие отрицательной динамики в легких на рентгенограмме.

После завершения антибактериальной терапии могут сохраняться отдельные клинические, рентгенологические, лабораторные признаки, которые не являются абсолютным показанием к продолжению лечения антибиотиками. В частности, может наблюдаться стойкий субфебрилитет (он может быть проявлением постинфекционной астении и вегетативной дисфункции, медикаментозной лихорадки), длительно сохраняться слабость, потливость. Нередко после перенесенной пневмонии в течение 1–2 мес сохраняется сухой кашель, особенно у курильщиков и у пациентов, имеющих хронический обструктивный

бронхит. В течение 3–4 недель после пневмонии могут при аускультации определяться сухие хрипы локально, на месте воспалительного очага (они обусловлены локальным пневмосклерозом, развитие которого отражает естественное развитие воспалительного процесса в пораженном участке легкого). Около 1–2 месяцев после перенесенной пневмонии могут сохраняться на рентгенограммах легких так называемые остаточные изменения (усиление легочного рисунка, его тяжесть, даже небольшая инфильтрация), у многих больных остается увеличенное СОЭ.

Во всех перечисленных ситуациях требуется, конечно, дифференциальная диагностика с туберкулезом легких, злокачественными новообразованиями, системными заболеваниями крови и соединительной ткани, системными васкулитами. При их исключении антибактериальная терапия продолжаться не должна.

8. Лечение должно проводиться под клиническим и бактериологическим контролем с определением возбудителя и его чувствительности к антибиотикам.
9. Антибактериальные средства должны назначаться в оптимальных дозах и с такой интервалами, чтобы обеспечить создание лечебной концентрации в крови и легочной ткани.
10. Недопустимо бесконтрольное применение антибактериальных средств, так как при этом усиливается вирулентность возбудителей инфекции и возникают формы, устойчивые к лекарственным препаратам.
11. При длительном применении антибиотиков в организме может развиваться дефицит витаминов группы В в результате нарушения их синтеза в кишечнике, что требует коррекции витаминного дисбаланса путем дополнительного введения соответствующих витаминов; необходимо вовремя диагностировать кандидомикоз и дисбактериоз кишечника, которые могут развиваться при лечении антибиотиками.
12. В ходе лечения целесообразно контролировать показатели иммунного статуса, так как лечение антибиотиками может вызвать угнетение системы иммунитета, что способствует длительному существованию воспалительного процесса.

Среди антибактериальных средств, применяемых в качестве этиотропных при пневмонии, можно выделить:

- пенициллины;
- цефалоспорины;
- монобактамы;
- карбапенемы;
- аминогликозиды;

β-лактамы

- тетрациклины;
- макролиды;
- линкозамиды;
- оксазолидиноны;
- гликопептиды;
- препараты фузидиевой кислоты;
- хинолоны;
- имидазолы (метронидазол);
- другие препараты (полимиксины, рифампидин, хлорамфеникол);

Антибактериальные препараты для лечения острой пневмонии

β-Лактамные антибиотики

К β-лактамам антибиотикам относятся антибиотики, в основе молекулярного строения которых лежит четырехчленное β-лактамное кольцо, с которым связана их антимикробная активность.

К β-лактамам антибиотикам относятся пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы. β-лактамы имеют определенную общность химического строения и механизма действия, они обладают бактерицидным эффектом. Антибактериальное действие β-лактамов имеет в своей основе повреждение клеточной стенки растущих микроорганизмов.

Клеточная стенка микроорганизмов защищает их от внешних воздействий, через нее происходит транспорт определенных веществ, она поддерживает гомеостаз и способна выдерживать достаточно высокое осмотическое давление. Основным компонентом микробной клеточной стенки является пептидогликан (муреин).

У грамположительных бактерий клеточная стенка состоит из 40 слоев пептидогликана, содержание которого составляет от 30 до 70 % клеточной стенки.

У грамотрицательных микроорганизмов клеточная стенка состоит из 1–2 слоев пептидогликана, что составляет около 10 % клеточной стенки.

Пептидогликан является полимером, состоящим из повторяющихся дисахаридных групп, в образовании которых участвуют N-ацетилглюкозамин и N-ацетилмурамовая кислота, имеющая боковой пентапептид. Пептидогликан подвергается перекрестному связыванию (образование пептидной связи между терминальным остатком боковой пептидной цепи с предпоследним остатком примыкающей боковой

цепи) с формированием поперечных сшивок пептидогликана. Перекрестное связывание пептидогликана обеспечивает прочность клеточной стенки микроорганизма и ее способность выдерживать высокое осмотическое давление внутри клетки. Конечные этапы синтеза пептидогликана и его сшивки происходят при обязательном участии ферментов транспептидазы и карбоксипептидазы. Эти ферменты являются белками, расположенными в цитоплазматической мембране бактерий и получили название пенициллинсвязывающие белки, они являются мишенью действия β -лактамов антибиотиков.

Механизм антимикробного действия β -лактамов антибиотиков

Механизм антимикробного действия β -лактамов антибиотиков заключается в том, что они связываются с пенициллинсвязывающими белками, ингибируют ферменты транспептидазу и карбоксипептидазу, отвечающие за синтез пептидогликана клеточной стенки бактерий, вследствие чего нарушается синтез клеточной стенки микроорганизмов, она не выдерживает высокого осмотического градиента между клеткой и окружающей средой и разрывается; повреждение клеточной стенки приводит к гибели бактерий (бактерицидный эффект β -лактамов антибиотиков),

Следует подчеркнуть, что β -лактамы антибиотиков оказывают бактерицидное действие только на размножающиеся микроорганизмы, поскольку в покоящихся не происходит построения новых клеточных оболочек.

Предполагается еще один аспект антимикробного действия β -лактамов антибиотиков — активация протеолитических ферментов в клеточной стенке бактерий.

Механизмы резистентности к β -лактамам антибиотикам

Проблема резистентности микроорганизмов, в том числе вызывающих пневмонию, к β -лактамам антибиотикам очень актуальна в клинической практике, так как эти препараты наиболее часто применяются для лечения воспалительных заболеваний легких.

В настоящее время установлены следующие механизмы устойчивости бактерий к антибиотикам, в том числе к β -лактамам:

- ферментная инактивация антибиотика;
- снижение проницаемости антибиотика через внешнюю мембрану микробной клетки;

- модификация мишени действия антибиотика;
- активное выведение антибиотика из микробной клетки.

Ферментная инактивация β -лактамов антибиотиков

Этот механизм устойчивости микроорганизмов к β -лактамам антибиотикам является самым распространенным и заключается в продукции бактериями ферментов β -гидролаз, которые вызывают гидролиз одной из связей β -лактамового кольца антибиотика и тем самым его инактивацию.

Известно более 500 β -лактамаз, различающихся по тропности к тому или другому β -лактаму антибиотика; по локализации генов в плазмидах или хромосомах, кодирующих синтез β -лактамаз; по степени чувствительности β -лактамаз к их ингибиторам (клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам).

В зависимости от молекулярной массы, изоэлектрических свойств, последовательности расположения аминокислот, молекулярной структуры β -лактамазы делятся на 4 молекулярных класса: А, В, С, D.

β -Лактамазы вырабатываются грамположительными и грамотрицательными бактериями. Наиболее распространенными являются плазмидные β -лактамазы класса А стафилококков — пенициллиназы (их вырабатывают 60–80 % стафилококков; они гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, кроме метициллина и оксациллина); плазмидные β -лактамазы широкого спектра класса А грамотрицательных бактерий (гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения) и плазмидные β -лактамазы расширенного спектра класса А грамотрицательных бактерий (гидролизуют все пенициллины и цефалоспорины I–IV поколений). Однако указанные плазмидные β -лактамазы класса А стафилококков и грамотрицательных бактерий чувствительны к ингибиторам: клавулановой кислоте, сульбактаму и тазобактаму.

Грамотрицательные бактерии продуцируют также хромосомные β -лактамазы классов А, В, С, D, при этом β -лактамазы класса А гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I–II поколений и чувствительны к ингибиторам; β -лактамазы класса В разрушают все β -лактамы антибиотиков и чувствительны к ингибиторам; β -лактамазы класса

С гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I–III поколений и не чувствительны к ингибиторам; β -лактамазы класса D продуцируются преимущественно синегнойной палочкой, гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I–III поколений и большинство из них не чувствительны к ингибиторам.

Среди грамотрицательных микроорганизмов наибольшее значение для практического врача, в частности, при лечении госпитальной пневмонии, имеют *Klebsiella*, *E. coli*, *Proteus spp.*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosae*, вырабатывающие β -лактамазы расширенного спектра действия, которые гидролизуют большинство β -лактамов антибиотиков.

Стрептококки не вырабатывают β -лактамазы и сохраняют чувствительность к β -лактамам антибиотикам.

Снижение проницаемости антибиотика через внешнюю мембрану микробной клетки

Как известно, β -лактамы антибиотиков проникают внутрь микробной клетки через порины («пориновые каналы» — специальные белки). У грамотрицательных бактерий вследствие мутаций может нарушаться синтез поринов. Это резко снижает проницаемость внешней мембраны грамотрицательных бактерий для β -лактамов антибиотиков, что делает микроорганизм устойчивым к этим антибиотикам. Обычно этот механизм устойчивости сочетается с другими механизмами.

Модификация мишени действия β -лактамов антибиотиков

Как указывалось выше, пенициллинсвязывающие белки (ферменты завершающего этапа синтеза пептидогликана) играют важнейшую роль в образовании клеточной стенки бактерий. Некоторые микроорганизмы способны модифицировать пенициллинсвязывающие белки и тем самым формировать устойчивость к β -лактамам антибиотиков, механизм действия которых связан именно с ингибированием пенициллинсвязывающих белков. Гены модифицированных пенициллинсвязывающих белков локализованы на хромосомах. Способность модифицировать пенициллинсвязывающие белки присуща преимущественно пневмококкам и золотистым стафилококкам.

Устойчивость золотистых стафилококков к β -лактамам антибиотиков связана со способно-

стью этих микроорганизмов синтезировать дополнительные пенициллинсвязывающие белки.

Резистентность пневмококков к β -лактамам антибиотиков обусловлена появлением в генах, кодирующих синтез пенициллинсвязывающих белков, чужеродной ДНК (Л. С. Страчунский, Т. М. Богданович, 2002). Устойчивость пневмококков к пенициллину обычно ассоциируется с резистентностью к цефалоспорином I–II поколений, макролидам, тетрациклином. Однако штаммы пневмококков, устойчивые к пенициллину, остаются чувствительными к цефалоспорином III поколения и карбапенемам.

А. И. Синопальников (2005) приводит данные о том, что в различных регионах России в 2001–2002 гг. резистентность пневмококков к пенициллину встречалась в 11 % случаев.

Устойчивость грамотрицательных бактерий к β -лактамам антибиотиков вследствие модификации пенициллинсвязывающих белков, наблюдается редко, однако может встречаться у гемофильной палочки.

Активное выведение β -лактамов из микроорганизма

Активная элиминация β -лактамов антибиотиков из микробной клетки — редкий механизм устойчивости микроорганизмов к этой группе антибиотиков. Однако установлено, что такой способностью обладает синегнойная палочка, у которой обнаружены транспортные белки, способные элиминировать ряд антибиотиков, в первую очередь карбапенемы.

Группа пенициллинов

В настоящее время наиболее широко применяемой классификацией пенициллинов является следующая:

- Природные пенициллины
 - бензилпенициллин (натриевая и калиевая соль)
 - бензилпенициллин прокаин (новокаиновая соль)
 - бензатин бензилпенициллин
 - феноксиметилпенициллин
- Полусинтетические пенициллины
 - первое поколение:
 - а) изоксазолилпенициллины (оксациллин, флоксациллин, диклоксациллин, флуоксациллин);
 - б) амидинопенициллины (амидиноциллин, пивамидиноциллин, бакамидиноциллин, амидоциллин);

в) аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин, талampiциллин, бакampiциллин, пивampiциллин) и ингибиторзащищенные, т. е. защищенные от разрушения β -лактамазами, аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат; амоксициллин/сульбактам; ампициллин/сульбактам);

— второе поколение — карбоксипенициллины (антисинегнойные пенициллины — карбенициллин, тикарциллин, кариндациллин, карфенициллин) и ингибиторзащищенные карбоксипенициллины (тикарциллин/клавуланат);

— третье поколение — уреидопенициллины (азлоциллин, мезлоциллин, пиперациллин);
Разумеется, далеко не все указанные антибиотики одинаково часто и широко применяются для лечения пневмоний.

Далее наиболее подробно будут обсуждены препараты, которые чаще всего применяются для лечения воспалительных заболеваний легких. Применение антибиотиков различных групп для лечения других заболеваний в этой главе не обсуждается.

Природные (естественные) пенициллины

Спектр действия: грамположительные бактерии (стафилококк, стрептококк, пневмококк, возбудитель сибирской язвы, гангрены, дифтерии, листереллы); грамотрицательные бактерии (менингококки, гонококки, нейссерии, протей), спирохеты, лептоспиры, большинство анаэробных бактерий (пептострептококки, клостридии) за исключением *B. fragilis*.

Устойчивы к действию природных пенициллинов: грамотрицательные бактерии (энтеробактерии, коклюшные, синегнойные палочки, клебсиелла, гемофильная палочка, легионелла), а также стафилококки, вырабатывающие фермент β -лактамазу, возбудители бруцеллеза, туляремии, чумы, холеры, туберкулезные палочки. Приобретенная резистентность к природным пенициллинам чаще всего наблюдается среди стафилококков и, как правило, связана с продукцией ими β -лактамаз.

Бензилпенициллина натриевая соль выпускается во флаконах по 250 000 ЕД, 500 000 ЕД, 1 000 000 ЕД, 1 500 000 ЕД. Применяют бензилпенициллин внутримышечно или внутривенно по 1–3 млн ЕД каждые 4 часа.

Бензилпенициллина калиевая соль — формы выпуска и дозировки те же, препарат нельзя вводить внутривенно и эндолумбально.

Бензилпенициллин прокаин (новокаиновая соль) выпускается во флаконах, в порошках для инъекций по 600 тыс. ЕД и 1,2 млн ЕД, вводится внутримышечно 1,2 млн ЕД в сутки в 1–2 введения. Ранее препарат предлагался для лечения нетяжелых форм пневмонии в амбулаторных условиях. В настоящее время бензилпенициллин прокаин для лечения пневмонии не применяется, так как не создает высоких концентраций в крови.

Имеются также другие продленные формы бензилпенициллина:

- бензатин бензилпенициллин;
- бициллин-3 (калиевая соль бензилпенициллина + бензилпенициллин прокаин + бензатин бензилпенициллин в соотношении 1 : 1 : 1);
- бициллин-5 (бензатин бензилпенициллин + бензилпенициллин прокаин в соотношении 4 : 1).

Указанные продленные формы бензилпенициллина применяются преимущественно для лечения и профилактики различных клинических форм стрептококковой инфекции (скарлатина, рожа, острая ревматическая лихорадка). Для лечения пневмонии эти препараты не применяются.

Феноксиметилпенициллин — таблетки по 0,25 г, 0,5 г. Применяется внутрь по 0,25–0,5 г (не разрушается желудочным соком) 6 раз в сутки. Средняя суточная доза составляет 2,0 г, максимальная суточная доза — 3,0 г. Феноксиметилпенициллин не создает высоких концентраций в крови, поэтому для лечения пневмонии применяется редко (иногда при легком, «амбулаторном» течении пневмонии).

Первое поколение полусинтетических пенициллинов

Изоксазолилпенициллины (пенициллиназостабильные, антистафилококковые пенициллины)

Первое поколение полусинтетических пенициллинов получено путем добавления к 6-аминопенициллановой кислоте ацильной боковой цепи. Некоторые стафилококки продуцируют фермент β -лактамазу (пенициллиназу), который взаимодействует с β -лактамным кольцом пенициллинов и раскрывает его, что приводит к утрате антибактериальной активности препарата. Наличие в препаратах первого поколения боковой ацильной цепи защищает β -лактамное кольцо антибиотика от воздействия β -лактамазы бактерий. Устойчивость изоксазолилпенициллинов к β -лактама-

зам связана с ригидностью боковой цепи, обусловленной Ван-дер-Вальсовыми силами, и эта ригидность делает практически невозможным сближение β -лактамного кольца антибиотика и активного центра β -лактамазы. Поэтому препараты этого поколения предназначены прежде всего для лечения больных с инфекцией пенициллиназопродуцирующими стафилококками. Эти антибиотики также активны и в отношении других бактерий, при которых эффективен пенициллин, но важно знать, что бензилпенициллин в этих случаях существенно более эффективен (более чем в 20 раз при пневмококковой пневмонии). В связи с этим при смешанной инфекции необходимо назначать бензилпенициллин и препарат, устойчивый к β -лактамазе. К пенициллинам первого поколения устойчивы возбудители, резистентные к действию пенициллина. Показаниями к назначению пенициллинов этого поколения являются пневмония и другие инфекционные заболевания стафилококковой этиологии. Два препарата этой группы — оксациллин и диклоксациллин являются кислотоустойчивыми и могут применяться внутрь.

Оксациллин (*простафлин, резистопен, стапенор, брестопен, бактоцилл*) — выпускается во флаконах по 0,25 и 0,5 г, а также в таблетках и капсулах по 0,25 и 0,5 г. Применяется внутривенно, внутримышечно, перорально каждые 4–6 ч по 0,5–1,0 г за 1 час до еды. Средняя суточная доза при пневмонии составляет 4–6 г. Высшая суточная доза — 12 г при тяжелой стафилококковой инфекции (парентерально). Оксациллин не действует на стафилококки, резистентность которых к пенициллину обусловлена не синтезом β -лактамаз, а появлением атипичных пенициллинсвязывающих белков.

Диклоксациллин (*динапен, дицилл*) — антибиотик, близкий к оксациллину, содержит в своей молекуле 2 атома хлора, хорошо проникает внутрь клетки. Применяется внутривенно, внутримышечно, внутрь каждые 4 ч. Средняя суточная терапевтическая доза — 2 г, максимальная суточная доза — 6 г.

Клоксациллин — препарат, близкий к диклоксациллину, но содержит один атом хлора. Применяется внутривенно, внутримышечно, внутрь каждые 4 ч. Средняя суточная терапевтическая доза — 4 г, максимальная суточная доза — 6 г.

Флуклоксациллин — антибиотик, близкий к диклоксациллину, содержит в своей молекуле по одному атому хлора и фтора. Применяется внутривенно, внутримышечно каждые 4–6 ч, средняя суточная терапевтическая доза — 4–8 г, максимальная суточная доза — 18 г.

Клоксациллин и флуклоксациллин по сравнению с оксациллином создают более высокую концентрацию в сыворотке крови. Соотношение концентраций в крови после введения высоких доз оксациллина, клоксациллина, диклоксациллина в вену составляет 1 : 1,27 : 3,32

Диклоксациллин и оксациллин метаболизируются преимущественно в печени, поэтому они более предпочтительны для применения при почечной недостаточности.

Нафциллин (*нафцил, унипен*) — назначается внутривенно, внутримышечно через каждые 4–6 ч. Средняя суточная доза составляет 6 г. Высшая суточная доза — 12 г.

Амидинопенициллины (амидиноциллин, пивамидиноциллин, ацидоциллин)

Эти полусинтетические пенициллины являются устойчивыми к действию β -лактамаз и одновременно кислотоустойчивыми, обладают узким спектром действия (активны только в отношении грамотрицательных палочек — эшерихий, шигелл, сальмонелл, клебсиелл, протей). Препараты этой подгруппы применяются внутрь и преимущественно для лечения инфекций мочеполовой системы. Имеются сообщения о лечении грамотрицательной пневмонии препаратом из группы амидинопенициллинов *амидиноциллином* (*коактином*), который вводится внутримышечно с интервалами в 4–6 ч, средняя суточная доза — 40–60 мг/кг.

Аминопенициллины и ингибиторозащищенные аминопенициллины

Пенициллины этой подгруппы обладают широким спектром антибактериального действия. Активность и спектр действия аминопенициллинов в отношении грамположительных бактерий и анаэробов сходны с природными пенициллинами. Одновременно аминопенициллины активны в отношении грамотрицательных возбудителей *E. coli*, *Schigella spp.*, *Salmonella spp.*, *P. mirabilis*, *Haemophilus spp.*

Однако следует отметить, что обычные аминопенициллины разрушаются (подвергаются гидролизу) всеми β -лактамазами. В связи с этим большое значение придается ингибиторзащищенным аминопенициллинам (устойчивым к действию β -лактамаз), имеющим более широкий антибактериальный спектр. Ингибиторзащищенные аминопенициллины активны в отношении грамположительных бактерий, в том числе в отношении стафилококков, вырабатывающих β -

лактамазу, а также обладают более широким спектром действия на грамотрицательную микрофлору за счет дополнительного воздействия на *Klebsiella spp.*, *P. vulgaris*.

Кроме того, они эффективны при микоплазменной инфекции, а также при пневмонии, вызванной гемофильной палочкой, продуцирующей β -лактамазу. В то же время ингибиторзащищенные аминопенициллины не активны в отношении штаммов пневмококка, резистентных к пенициллину, так как устойчивость пневмококка не связана с продукцией β -лактамаз, а обусловлена модификацией пенициллинсвязывающих белков.

Обычные аминопенициллины

Ампициллин (пентрексил, омнипен) — выпускается в таблетках, капсулах по 0,25 г и 0,5 г и во флаконах по 0,25 и 0,5 г. Применяется внутрь, внутримышечно, внутривенно по 1,0–2,0 г через каждые 4–6 ч. Средняя суточная доза препарата составляет 4–8 г. К ампициллину устойчивы синегнойная палочка, пенициллиназообразующие стафилококки и индолположительные штаммы протей.

Ампициллин хорошо проникает в желчь, пазухи носа и накапливается в моче, концентрации его в мокроте и легочной ткани низкие. Препарат наиболее показан при урогенитальных инфекциях, причем он не обладает нефротоксическим действием. Однако при почечной недостаточности рекомендуется уменьшить дозу ампициллина или увеличить интервалы между введениями препарата. Ампициллины в оптимальных дозах эффективны также при пневмонии.

Циклациллин (циклопен) — структурный аналог ампициллина. Назначается внутрь через каждые 6 ч. Средняя суточная доза препарата составляет 1–2 г.

Пивампициллин — пивалоилоксиметилловый эфир ампициллина — гидролизует неспецифическими эстеразами в крови и кишечнике до ампициллина. Препарат всасывается из кишечника лучше, чем ампициллин. Применяется внутрь в тех же дозах, что и ампициллин.

Бакампициллин (пенглаб, спектробид) — относится к предшественникам, высвобождающим ампициллин в организме. Назначается внутрь через каждые 6–8 ч. Средняя суточная доза составляет 2,4–3,2 г.

Ампиокс — сочетание ампициллина и оксациллина (2:1), сочетает спектры действия обоих антибиотиков. Выпускается в таблетках, капсу-

лах для приема внутрь по 0,25 г и во флаконах по 0,1, 0,2 и 0,5 г. Назначается внутрь, внутривенно, внутримышечно через каждые 6 ч. Средняя суточная доза составляет 2–4 г. Максимальная суточная доза — 8 г.

Амоксициллин — является активным метаболитом ампициллина, выпускается в таблетках по 0,125 г; 0,25 г; 0,375 г; 0,75 г; 1,0 г; в капсулах по 0,25 г; 0,5 г. Принимается внутрь через каждые 8 ч. Средняя суточная доза составляет 1,5–3,0 г. Препарат по сравнению с ампициллином легче абсорбируется в кишечнике и введенный в одинаковой дозе создает удвоенную концентрацию в крови, его активность против чувствительных бактерий в 5–7 раз выше, по степени проникновения в легочную ткань он превосходит ампициллин.

Ингибиторзащищенные аминопенициллины

Амоксициллин/клавуланат (аугментин) — сочетание амоксициллина и клавулановой кислоты. Клавулановая кислота представляет собой производное β -лактама, продуцируемое *Streptomyces clavuligerus*. Клавулановая кислота связывает (подавляет) β -лактамазу (пенициллиназу) и, таким образом, конкурентно защищает пенициллин, потенцируя его действие. Амоксициллин, потенцированный клавулановой кислотой, пригоден для лечения инфекций дыхательных и мочевых путей, вызываемых продуцирующими β -лактамазу микроорганизмами, а также в случае инфекции, устойчивой к амоксициллину. Выпускается в таблетках по 0,25 г, 0,5 г, 0,875 г с добавлением 125 мг клавуланата; и во флаконах, содержащих лиофилизированный порошок для инъекций 0,5 г и 1,0 г с добавлением клавуланата по 0,1 и 0,2 г.

Применяется внутрь по 0,5 г 3 раза в день, при тяжелых пневмониях 0,875–1,0 г 2 раза в день или внутривенно струйно или капельно по 1,0 г 3 раза в сутки.

Амоксициллин/сульбактам — сочетание амоксициллина с сульбактамом, выпускается в таблетках по 0,5 г и 1,0 г; в виде лиофилизированного порошка для инъекций по 0,75 и 1,5 г, а также в виде порошка для приготовления суспензии 0,25 г/5 мл и 0,5 г/5 мл (о роли сульбактама см. ампициллин/сульбактам). Применяется внутрь по 0,25–0,5 г каждые 8 часов или по 1,0 г каждые 12 часов; внутривенно струйно или капельно по 1,0 г каждые 12 часов.

Ампициллин/сульбактам (сультамициллин, уназин) — представляет собой комбинацию натрия

сульбактама и ампициллина в соотношении 1 : 2. Применяется внутрь, внутримышечно, внутривенно. Выпускается в таблетках по 0,375 г и во флаконах, содержащих лиофилизированный порошок для инъекций по 0,25 г; 0,5 г; 0,75 г; 1,0 г; 1,5 г; 3,0 г.

Сульбактам необратимо подавляет большинство β -лактамаз, ответственных за устойчивость многих видов бактерий к пенициллинам и цефалоспорином. Сульбактам предотвращает разрушение ампициллина устойчивыми микроорганизмами и обладает выраженным синергизмом при введении с ним. Сульбактам также инактивирует пенициллинсвязывающие белки таких бактерий, как *Staph. aureus*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *Acinetobacter*, *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *Klebsiella*, что ведет к резкому возрастанию антибактериальной активности ампициллина. Бактерицидным компонентом комбинации является ампициллин. Спектр действия препарата: стафилококки (включая пенициллиназопродуцирующие), пневмококк, энтерококк, отдельные виды стрептококков, гемофильная палочка, анаэробы, кишечная палочка, клебсиелла, энтеробактер, нейссерии. Применяется внутрь по 0,375 г — 0,75 г 2 раза в сутки.

Препарат разводится водой для инъекций или 5 % глюкозой, вводится внутривенно медленно струйно в течение 3 мин или капельно в течение 15–30 мин.

Суточная доза уназина составляет от 1,5 до 12 г на 3–4 введения (каждые 6–8 ч). Максимальная суточная доза составляет 12 г, что эквивалентно 4 г сульбактама и 8 г ампициллина.

Ампициллин/флуклоксациллин (мегакар) — комбинация ампициллина и флуклоксациллина, увеличивает бактерицидный эффект обоих антибиотиков, входящий в состав препарат флуклоксациллин ингибирует разрушение ампициллина β -лактамазой. Мегакар обладает широким спектром действия, активен против грамположительных и грамотрицательных бактерий. Выпускается в капсулах, 1 капсула содержит 250 мг ампициллина и 250 мг флуклоксациллина, применяют по 1–2 капсулы внутрь 4 раза в сутки.

Второе поколение полусинтетических пенициллинов — карбоксипенициллины и ингибиторзащищенные карбоксипенициллины

Препараты этой группы имеют широкий спектр антибактериальной активности. Они активны в

отношении грамположительной флоры (спектр тот же, что и у других пенициллинов, но уровень активности несколько ниже), и, кроме того, активны в отношении многих представителей грамотрицательной микрофлоры, прежде всего синегнойной палочки. Однако на клебсиеллу и вульгарный протей карбоксипенициллины влияния не оказывают.

Ингибиторзащищенные карбоксипенициллины защищены в определенной мере от воздействия β -лактамазы и потому имеют более широкий спектр действия, они активны в отношении клебсиеллы, вульгарного протей, к ним значительно реже наблюдается резистентность других грамотрицательных бактерий и стафилококков.

Карбоксипенициллины

Карбенициллин (пиопен) — спектр действия: те же грамположительные бактерии, которые чувствительны к пенициллину, и грамотрицательные бактерии, чувствительные к ампициллину, кроме того, препарат действует на синегнойную палочку и протей. К карбенициллину устойчивы: пенициллиназопродуцирующие стафилококки, возбудители газовой гангрены, столбняка, простейшие, спирохеты, грибки, риккетсии.

Выпускается во флаконах по 1 г. Вводится внутривенно капельно в 5 % растворе глюкозы или 0,9 % растворе натрия хлорида, внутримышечно через каждые 4–6 ч. Средняя суточная доза внутривенно составляет 20 г, максимальная суточная доза — 30 г. Средняя суточная доза внутримышечно — 4 г, высшая суточная доза — 8 г.

Кариндациллин — инданиловый эфир карбенициллина, применяется внутрь по 0,5 г 4 раза в сутки. После всасывания из кишечника быстро гидролизует до карбенициллина и индола.

Карфециллин — фениловый эфир карбенициллина, применяется внутрь по 0,5 г 3 раза в сутки, в тяжелых случаях суточная доза повышается до 3 г. Эффективен при пневмониях и инфекциях мочевыводящих путей.

Тикарциллин (тикар) — сходен с карбенициллином, но в 4 раза более активен в отношении синегнойной палочки. Вводится внутривенно и внутримышечно. Внутривенно вводится через каждые 4–6 ч, средняя суточная доза составляет 200–300 мг/кг, максимальная суточная доза — 24 г. Внутримышечно вводится через каждые 6–8 ч, средняя суточная доза составляет 50–100 мг/кг, максимальная суточная доза — 8 г. Тикарциллин разрушается β -лактамазами, вырабатываемыми синегнойной, гемофильной, кишечной палочкой, протеем, маракселлой (нейссерией).

Ингибиторзащищенные карбенициллины

Тикарциллин/клавуланат (тиментин) — сочетание тикарциллина и клавуланата, высокоэффективен против грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, образующих β -лактамазы, а также в отношении синегнойной палочки.

Выпускается в виде лиофилизированного порошка для инъекций по 1,6 (1,5 г тикарциллина + 100 мг клавуланата) и 3,2 г (3,0 г тикарциллина + 200 мг клавуланата). Вводится внутривенно капельно (в течение 30 мин) по 3,2 г каждые 6–8 ч, при тяжелом течении инфекции — каждые 4 часа.

Третье поколение полусинтетических пенициллинов — уреидопенициллины и пиперазинпенициллины

В уреидопенициллинах к молекуле ампициллина присоединена боковая цепь с остатком мочевины. Уреидопенициллины проникают через стенки бактерий, подавляют их синтез, эффективны против грамположительных и грамотрицательных бактерий, но разрушаются β -лактамазами. Препараты обладают бактерицидным действием и особенно эффективны в отношении синегнойной палочки (в 8 раз активнее карбенициллина).

По действию на грамположительную микрофлору превосходят карбоксипенициллины и приближаются к аминопенициллинам и природным пенициллинам.

Азлоциллин (азлин, секурапен) — бактерицидный антибиотик, выпускается во флаконах по 0,5, 1, 2 и 4 г, вводится внутривенно в виде 10 % раствора. Растворяется в дистиллированной воде для инъекций: 0,5 г растворяется в 5 мл, 1 г — в 10 мл, 2 г — в 20 мл, 4 г — в 40 мл, вводится внутривенно струйно медленно или внутривенно капельно. В качестве растворителя можно использовать 10 % глюкозу.

Спектр действия препарата: грамположительная флора (пневмококк, стрептококк, стафилококк, энтерококк, коринебактерии, клостридии), грамотрицательная флора (клебсиелла, энтеробактер, кишечная палочка, сальмонелла, шигелла, синегнойная палочка, нейссерии, протей, гемофильная палочка).

Средняя суточная доза составляет от 8 г (4 раза по 2 г) до 15 г (3 раза по 5 г). Максимальная суточная доза — от 20 г (4 раза по 5 г) до 24 г.

Мезлоциллин — по сравнению с азлоциллином менее активен в отношении синегнойной палочки, но более активен в отношении обычных гра-

мотрицательных бактерий. Вводится внутривенно через каждые 4–6 ч, внутримышечно через каждые 6 ч. Средняя суточная доза внутривенно составляет 12–16 г, максимальная суточная доза — 24 г. Средняя суточная доза внутримышечно 6–8 г, максимальная суточная доза — 24 г.

Пиперациллин (пипрацил) — имеет в структуре пиперазиновую группировку и относится к пиперазинопенициллинам. Спектр действия близок к карбенициллину, он активен в отношении *Klebsiellae*, *Enterobacter*, *H. influenzae*, *Neisseriae*, синегнойной палочки. β -Лактамазы, продуцируемые *S. aureus*, разрушают пиперациллин. Выпускается в порошках для инъекций по 1, 2, 3 или 4 г во флаконах. Пиперациллин вводится внутривенно капельно каждые 4–6 ч, при этом средняя суточная терапевтическая доза составляет 12–16 г, максимальная суточная доза — 24 г. Внутримышечно препарат вводится каждые 6–12 ч, при этом средняя суточная терапевтическая доза составляет 6–8 г, максимальная суточная доза — 24 г.

Ингибиторзащищенный препарат пиперациллина (тазоцин) — представляет сочетание пиперациллина и тазобактама — ингибитора β -лактамаз. Высокоэффективен в отношении синегнойной палочки, имеет широкий спектр антибактериальной активности, охватывающий большинство грамположительных и грамотрицательных бактерий. Применяется преимущественно при нозокомиальных пневмониях.

Выпускается в виде лиофилизированного порошка для инъекций по 2,25 г (2 г пиперациллина + 250 мг тазобактама) и 4,5 г (4 г пиперациллина + 500 мг тазобактама) во флаконах. Вводится внутривенно капельно по 2,25 — 4,5 г каждые 6–8 ч.

Побочные эффекты пенициллинов

Все пенициллины могут вызывать аллергические реакции: бронхоспазм, отек Квинке, крапивницу, зудящие сыпи, анафилактический шок. Препараты, применяемые внутрь, могут вызывать диспептические явления, псевдомембранозный колит, дисбактериоз кишечника.

Большие дозы калиевой соли бензилпенициллина могут вызывать у больных с почечной недостаточностью гиперкалиемию. При применении карбенициллинов и больших доз натриевой соли бензилпенициллина может развиваться гипернатриемия, при этом может повыситься артериальное давление, могут появиться отеки. Большие дозы оксациллина способны вызвать нарушение функции печени, нейтропению, нарушение агрегации тромбоцитов.

Группа цефалоспоринов

Препараты группы цефалоспоринов имеют в своей основе 7-аминоцефалоспориновую кислоту, спектр антимикробного воздействия широк, в настоящее время их все чаще рассматривают как препараты выбора. Антибиотики этой группы были впервые получены из гриба цефалоспориум, выделенного из морской воды, взятой в Сардинии вблизи места слива сточных вод.

Механизм действия

Механизм действия цефалоспоринов близок к механизму действия пенициллинов, так как обе группы антибиотиков содержат β -лактамное кольцо: нарушение синтеза клеточной стенки делящихся микроорганизмов за счет ацетилирования мембранных транспептидаз. Цефалоспорины оказывают бактерицидное действие. Спектр действия цефалоспоринов широк: грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы (стрептококки, стафилококки, в том числе продуцирующие пенициллиназу, пневмококки, менингококки, гонококки, дифтерийная и сибиреязвенная палочки, возбудители газовой гангрены, столбняка, трепонемы, боррелии, ряд штаммов кишечной палочки, шигелл, сальмонелл, клебсиелл, отдельных видов протей). Бактерицидный эффект цефалоспоринов усиливается в щелочной среде.

Некоторые новые цефалоспорины эффективны в отношении микоплазм, синегнойной палочки. Они не действуют на грибы, риккетсии, туберкулезные палочки, простейших.

Цефалоспорины, применяемые парентерально

Различают четыре поколения цефалоспоринов в зависимости от спектра действия (табл. 1.5.).

Первое поколение цефалоспоринов

Цефалоспорины I поколения обладают высокой активностью против грамположительных кокков, включая золотистый и коагулазонегативные стафилококки, β -гемолитический стрептококк, пневмококк, зеленящий стрептококк. Однако антипневмококковая активность у цефалоспоринов I поколения ниже, чем у аминопенициллинов и более поздних цефалоспоринов. Цефалоспорины I поколения устойчивы к действию стафилококковой β -лактамазы, но гидролизуются β -лактамазой грамотрицательных бактерий, в связи с чем препараты этой группы мало активны против грамотрицательной флоры (кишечной палочки, клебсиеллы, гемофильной палочки, протей и др.).

Цефалоспорины первого поколения хорошо проникают во все ткани, легко проходят через

Таблица 1.5. Классификация цефалоспоринов, применяемых парентерально

I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение
Цефазолин (кефзол)	Цефуросим-натрий (кетоцеф)	Цефотаксим-натрий	Цефазافلур
Цефалотин (кефлин)	Цефуросим-аксетил (зиннат)	(клафоран)	Цефпиром (кейтен)
Цефрадин	Цефамандол	*Цефоперазон (цефобид)	Цефепим (моксикам)
Цефалоридин (цепорин)	Цефоранид (прецеф)	*Цефоперазон/сульбактам	Цефметазол
Цефепирин (цефадил)	Цефоницид (моноцид)	(сульперазон)	Цефотетан
Цефатон	Цефменоксим	Цефдуперазон	Цефокситин
Цефзедон		*Цефтазидим (фортум)	Моксалактам (латамокцеф)
Цефадроксил (дурацеф)		Цефтриаксон (лонгакцеф)	
		Цефтизоксим (эпоцелин)	
		Цефазидим (модивид)	
		Цефпимизол	
Высокая активность против грамположительных бактерий	Высокая активность преимущественно против грамотрицательных бактерий, активны также против стафилококков, стрептококков, пневмококков	Высокая активность против грамотрицательных бактерий, пневмококков, стрептококков. Антисинегнойная активность присуща цефалоспорином, отмеченным *	Высокая активность против бактериоидов и других анаэробов, грамположительной флоры, синегнойной палочки

плаценту, обнаруживаются в высоких концентрациях в почках, плевральном, перитонеальном и синовиальном экссудатах, в меньших количествах в предстательной железе и бронхиальном секрете и практически не проникают через гематоэнцефалический барьер;

Цефалоридин (цепорин, лоридин) — выпускается во флаконах по 0,25, 0,5 и 1 г. Вводится внутримышечно, внутривенно через каждые 6 ч. Средняя суточная доза составляет 1–2 г, максимальная суточная доза — 6 г и более.

Цефазолин (кефзол, цефамезин, ацеф) — выпускается во флаконах по 0,25, 0,5, 1, 2 и 4 г, вводится внутривенно, внутримышечно с интервалами 8 ч. Средняя суточная доза составляет 3–4 г, максимальная суточная доза — 4–6 г.

Цефалотин (кефлин, цеффин) — выпускается во флаконах по 0,5, 1 и 2 г. Вводится внутримышечно, внутривенно с интервалами 4–6 ч. Средняя суточная доза составляет 4–6 г, максимальная суточная доза — 12 г.

Цефепим (цефадил) — вводится внутривенно, внутримышечно через каждые 6 ч. Средняя суточная доза препарата составляет 2–4 г, максимальная суточная доза — 6 г и более.

В настоящее время цефалоспорины I поколения не часто применяются для лечения пневмоний в связи с малой активностью против грамотрицательных бактерий. Следует также учесть, что пневмококки проявляют перекрестную резистентность к цефалоспорином I поколения и пенициллинам. Цефалоспорины I поколения рекомендуются преимущественно для периоперационной профилактики в хирургии, для лечения инфекций кожи и мягких тканей, в некоторых случаях для лечения стрептококкового тонзиллофарингита.

Второе поколение цефалоспоринов

Цефалоспорины II поколения активны в отношении пневмококков, но все же обладают преимущественно высокой активностью против грамотрицательных бактерий (кишечной палочки, клебсиелл, шигелл, сальмонелл, протей, энтеробактера, гемофильной палочки и др.), а также гонококков, нейссерий. Препараты этой группы резистентны к β -лактамазам, синтезируемым стафилококками, и к некоторым хромосомальным β -лактамазам, продуцируемым грамотрицательными бактериями. Цефалоспорины II поколения не действуют на синегнойную палочку.

Цефамандол (мандол) — выпускается во флаконах по 0,25; 0,5; 1,0 г, применяется внутривенно, внутримышечно с интервалами 6 ч. Сред-

няя суточная доза составляет 2–4 г, максимальная суточная доза — 6 г.

Цефоранид (прецеф) — вводится внутривенно, внутримышечно с интервалами 12 ч. Средняя суточная доза составляет 1 г, максимальная суточная доза — 2 г.

Цефуроксим-натрий (кетоцеф) — выпускается во флаконах, содержащих 0,75 г и 1,5 г сухого вещества. Вводится внутримышечно или внутривенно после разведения прилагаемым растворителем с интервалами 6–8 ч. Средняя суточная доза составляет 2,25–4,5 г/сут.

Цефоницид (моноцид) — применяется внутривенно, внутримышечно 1 раз в сутки в дозе 2 г.

Третье поколение цефалоспоринов

Препараты третьего поколения обладают большой грамотрицательной активностью, т. е. высокоактивны по отношению к индолположительным штаммам протей, энтеробактериям, синегнойной палочке, бактероидам (анаэробам, играющим важную роль в развитии аспирационных пневмоний, раневых инфекций, остеомиелитов), но малоактивны в отношении кокковой инфекции, в частности стафилококковой и энтерококковой. Высокоактивны в отношении пневмококков и стрептококков. Высокоустойчивы к действию β -лактамаз. **Цефоперазон и цефтазидим эффективны при синегнойной инфекции.**

Цефотаксим (клафоран) — выпускается во флаконах по 0,25 г; 0,5 г; 1 г; 2,0 г, применяется внутривенно, внутримышечно с интервалами 6–8 ч. Средняя суточная доза составляет 3,0–8,0 г.

Цефтриаксон (лонгацеф) — выпускается в виде лиофилизированного порошка по 0,25 г; 0,5 г; 1,0 г; 2,0 г во флаконах, применяется внутривенно, внутримышечно с интервалами 24 ч. Средняя суточная доза — 1–2 г. Иногда применяется с интервалами 12 ч.

Цефтизоксим (цефизон, эпоцелин) — выпускается во флаконах по 0,5 и 1 г, вводится с интервалами 8 ч. Средняя суточная доза составляет 1,5–2,0 г.

Цефазидим (модивид) — препарат широкого спектра действия, обусловленного наличием в структуре цефалоспоринового ядра иминометокси- и аминотиазоловой группы и дигидротиазинового кольца. Эффективен против грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, включая как аэробы, так и анаэробы (золотистого стафилококка, пневмококка, стрептококка, нейссерий, кишечной палочки, протей, сальмонелл, гемофильной палочки). Он устойчив к действию большинства

β -лактамаз, не метаболизируется, выводится, главным образом, через почки, рекомендуется для применения в урологии и пульмонологии. Модивид значительно стимулирует работу иммунной системы, увеличивает количество Т-лимфоцитов-хелперов, а также фагоцитоз. Препарат неэффективен против микоплазм, хламидий, синегнойной палочки. Вводится внутривенно или внутримышечно 2 раза в сутки в суточной дозе 2–4 г.

Цефоперазон (цефобид) — выпускается в виде порошка для инъекций по 1,0 г и 2,0 г во флаконе, эффективен при синегнойной инфекции. Вводится внутривенно, внутримышечно через каждые 8–12 ч, средняя суточная доза колеблется от 4 до 12 г.

В настоящее время широко применяется ингибиторзащищенный цефоперазон — **цефоперазон/сульбактам (сульперазон)**. Представляет собой сочетание наиболее активного цефалоспорины III поколения цефоперазона и ингибитора β -лактамаз сульбактама. Препарат обладает широким спектром действия в отношении грамотрицательных бактерий (энтеробактерии, кишечная палочка, протей, ацинетобактер, гемофильная палочка, синегнойная палочка), анаэробной флоры, пневмококка.

Препарат выпускается в виде порошка для инъекций по 2,0 г (1,0 г цефоперазона + 1,0 г сульбактама) во флаконах. Вводится внутривенно или внутримышечно с интервалами в 12 часов (2 раза в сутки). Средняя суточная доза составляет 2–4 г, максимальная — 8,0 г (разделенная на 2 введения).

Лечение сульперазоном рекомендуется также при тяжело протекающих инфекциях на фоне нейтропении и других иммунодефицитных состояний.

Цефтазидим (кефадим, фортум) — выпускается в ампулах по 0,25, 0,5, 1 и 2 г. Растворяется в воде для инъекций. Вводится внутривенно, внутримышечно с интервалами 8–12 ч. Средняя суточная доза составляет 3,0–6,0 г.

Цефтазидим (фортум) хорошо сочетается в одной инъекции с метрогилом: 500 мг фортума в 1,5 мл воды для инъекций + 100 мл 0,5 % раствора (500 мг) метрогила. Эффективен при синегнойной инфекции.

Четвертое поколение цефалоспоринов

Препараты четвертого поколения устойчивы к действию большинства β -лактамаз, характеризуются широким спектром антимикробного действия (грамположительные бактерии, грамотрицательные бактерии, бактероиды), а также

антисинегнойной активностью, но к ним устойчивы энтерококки.

Моксалактам (моксам, латамоксеф) — обладает высокой активностью в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных аэробов, анаэробов, клебсиеллы, кишечной палочки, синегнойной палочки, умеренно активен против золотистого стафилококка. Применяется внутривенно, внутримышечно каждые 8 ч, средняя суточная доза 2 г, максимальная суточная доза 12 г. Возможные побочные эффекты — диарея, гипопротромбинемия.

Цефокситин (мефоксин) — активен преимущественно против бактероидов и близких к ним бактерий. По отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам менее активен. Применяют чаще всего при анаэробной инфекции внутримышечно или внутривенно каждые 6–8 ч по 1–2 г.

Цефотетан — достаточно активен против грамположительных и грамотрицательных микробов, неактивен против энтерококков. Применяется внутривенно, внутримышечно по 2 г 2 раза в день, высшая суточная доза составляет 6 г.

Цефпиром (кейтен) — характеризуется хорошо сбалансированной активностью как в отношении грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов. Цефпиром является единственным из цефалоспориновых антибиотиков, обладающих значительной активностью в отношении энтерококков. Препарат значительно превосходит по активности все цефалоспорины III поколения в отношении стафилококков, энтеробактерий, клебсиелл, эшерихий, сопоставим с цефтазидимом по активности против синегнойной палочки, обладает высокой активностью против гемофильной палочки. Цефпиром высокоустойчив к основным β -лактамазам, в том числе к плазмидным β -лактамазам широкого спектра, инактивирующим цефазидим, цефотаксим, цефтриаксон и другие цефалоспорины III поколения.

Цефпиром применяется при тяжелых и крайне тяжелых инфекциях различной локализации у больных в отделениях интенсивной терапии и реанимации, при инфекционно-воспалительных процессах, развившихся на фоне нейтропении и иммуносупрессии, при септицемии, тяжелых инфекциях бронхопульмональной системы и мочевыводящих путей.

Препарат применяется только внутривенно струйно или капельно. Содержимое флакона (1 или 2 г цефпинома) растворяют, соответственно, в 10 или 20 мл воды для инъекций и полученный раствор вводят в вену в течение 3–5 минут.

Капельное введение в вену осуществляют следующим образом: содержимое флакона (1 или 2 г цефпиромы) растворяют в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы и вводят капельно в течение 30 минут.

Переносимость препарата хорошая, однако в редких случаях возможны аллергические реакции, кожные сыпи, диарея, головная боль, лекарственная лихорадка, псевдомембранозный колит.

Цефепим (моксикам) — обладает широким спектром антибактериального действия, активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий, синегнойной палочки, энтеробактерий. Выпускается в порошках для инъекций по 0,5 г; 1,0 г; 2,0 г во флаконах. Вводится внутривенно или внутримышечно, средняя суточная доза 2,0–4,0 г в сутки (в 2 введения).

Цефалоспорины, применяемые перорально

Цефалоспорины, применяемые перорально, представлены в табл. 1.6.

Пероральные цефалоспорины первого поколения

Цефалексин (цепокс, кефлекс, орацеф) — выпускается в капсулах по 0,25 г и 0,5 г, применяется внутрь через каждые 6 ч. Средняя суточная доза составляет 2–4 г.

Цефрадин (анспор, велоцеф) — применяется внутрь с интервалами 6 ч (по некоторым данным — 12 ч). Средняя суточная доза составляет 2 г, максимальная суточная доза — 4 г.

Цефадроксил (дурацеф) — выпускается в капсулах по 0,2 г, применяется внутрь с интервалами 12 ч.

лами 12 ч. Средняя суточная доза составляет 2 г, максимальная суточная доза — 4 г.

Пероральные цефалоспорины второго поколения

Цефаклор (цефлор, панорал) — выпускается в капсулах по 0,25 г и 0,5 г, применяется внутрь с интервалами 6–8 ч. При пневмонии назначается по 1 капсуле 3 раза в день, в тяжелых случаях — по 2 капсулы 3 раза в день. Средняя суточная доза препарата составляет 0,75–2,0 г.

Цефуросим-аксетил (зиннат) — выпускается в таблетках по 0,125; 0,25 и 0,5 г. Применяется по 0,25–0,5 г 2 раза в сутки. Цефуросим-аксетил представляет собой пролекарственную форму, которая после всасывания превращается в активный цефуросим.

Лоракарбеф — применяется внутрь по 0,4 г 2 раза в день.

Пероральные цефалоспорины третьего поколения

Цефсулодин (монаспор, цефомонид) — применяется внутрь с интервалами 6–12 ч. Средняя суточная доза составляет 2 г, максимальная суточная доза — 6 г.

Цефтибутен — выпускается в капсулах по 0,2 и 0,4 г. Применяется внутрь по 0,4 г 1 раз в день. Обладает выраженной активностью против грамотрицательных бактерий и устойчив к действию β-лактамаз.

Цефподоксим проксетил — применяется внутрь по 0,2 г 2 раза в день.

Цефетамет пивоксил — применяется внутрь по 0,5 г 2 раза в день. Эффективен против пнев-

Таблица 1.6. Классификация цефалоспоринов, применяемых перорально

I поколение	II поколение	III поколение
Цефалексин (кефлекс) Цефрадин (велоцеф) Цефадроксил (дурацеф)	Цефаклор (цефлор) Лоракарбеф Цефуросим-аксетил (зиннат)	Цефетамет пивоксил Цефдинир Цефподоксим-проксетил Цефиксим Цефпрозил Цефтибутен Цефсулодин (цефомонид)
Высоко активны преимущественно в отношении грамположительной флоры. Слабо действуют на гемофильную палочку и моракселлу. Разрушаются большинством β-лактамаз	Высоко активны в отношении пневмококков, грамотрицательной флоры, гемофильной палочки, моракселлы, стафилококков, стрептококков, более устойчивы к действию β-лактамаз	Высоко активны в отношении пневмококков, грамотрицательных бактерий и стрептококков, менее активны в отношении стафилококков. Высоко устойчивы к β-лактамазам